



Manfaat Statin untuk Mencegah Kanker Prostat

Kanker prostat merupakan kanker kedua terbanyak di Amerika Serikat. Usaha mencegah kanker ini penting karena skrining hanya sedikit bermanfaat dalam menurunkan angka kematian. Statin, obat penurun kolesterol yang bekerja menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase*, menunjukkan manfaat kemopreventif pada penelitian *in vitro* kultur sel kanker prostat. Manfaat statin dalam menurunkan risiko kanker prostat secara keseluruhan masih kontroversial.

Tan, *et al*, mempelajari kaitan antara penggunaan statin dan kanker prostat pada pria yang menjalani biopsi prostat di Cleveland Clinic dari tahun 2000 sampai 2007 dalam studi kohort prospektif. Simpulan studi ini menyatakan adanya kaitan antara penggunaan statin dan penurunan risiko kanker prostat, lebih sedikit kanker prostat derajat tinggi dan volume kanker prostat lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan statin memiliki efek protektif terhadap kanker prostat.

Studi lain oleh Schnoeller TJ, *et al*, pada pasien terdiagnosis kanker prostat (telah dikonfirmasi secara histologis) dan menjalani operasi prostatektomi radikal. Pada studi ini diteliti hubungan antara hiperkolesterolemia, pemberian statin, dan perkembangan atau keagresifan kanker prostat. Hasilnya, statin bermanfaat tidak hanya dalam mencegah, namun juga menghambat perburukan kanker prostat menjadi lebih agresif.

Referensi :

1. Schnoeller TJ, Jentzmik F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(29):47110-20.
2. Tan N, Klein EA, Li J, Moussa AS, Jones JS. Statin Use and Risk of Prostate Cancer in a Population of Men Who Underwent Biopsy. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):86-90.

Brivaracetam Efektif sebagai Terapi Tambahan Jangka Panjang Kejang Parsial/Fokal

Epilepsi merupakan gangguan neurologis akibat abnormalitas impuls saraf yang dapat bersifat rekuren dan mengganggu pertumbuhan anak serta menurunkan kualitas hidup pasien. Dibutuhkan pilihan terapi jangka panjang dengan mekanisme kerja yang konsisten namun diimbangi dengan minimalnya efek samping sehingga memelihara kualitas hidup pasien.

Brivaracetam merupakan *n-propyl analogue levetiracetam* - antiepilepsi terbaru yang diakui Eropa dan USA untuk terapi tambahan kejang parsial dengan atau tanpa generalisasi sekunder pada pasien usia 16 tahun ke atas; obat ini memiliki potensi interaksi obat yang rendah. *Brivaracetam* bekerja secara selektif berikatan dengan *synaptic vesicle protein 2A* dengan afinitas 15-30x lebih tinggi daripada *levetiracetam*, sehingga memperlambat mobilisasi vesikel-vesikel sinaps. Efikasinya dapat bertahan untuk terapi jangka panjang (>8 tahun) dengan efek samping yang dapat ditoleransi pasien.

Stephen LJ, *et al*, melakukan studi klinis acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo, untuk menilai efikasi dan tolerabilitas *brivaracetam* dosis 50-200 mg/hari pada 2186 pasien epilepsi bervariasi dengan riwayat pengobatan tidak dapat terkontrol dengan 1-3 antiepilepsi; kelompok 1 diberikan terapi *brivaracetam* dan kelompok 2 diberi plasebo, selama 7-16 minggu. Hasilnya, terdapat penurunan frekuensi kejang >50% per 28 hari dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi pasien seperti pusing dan mual intensitas ringan, serta efikasi yang menetap untuk terapi jangka panjang. (LWA)

Referensi :

1. Stephen LJ, Brodler MJ. Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;1-10.
2. Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, Johnson ME, Eckhardt K, Donough BM *et al*. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016;1-13.

Terapi *Risedronate* pada Pasien Osteoporosis dengan CKD

Laju filtrasi glomerulus (eGFR) menurun secara linier dengan bertambahnya usia. Terdapat tumpang tindih usia *onset* penyakit ginjal kronik (CKD) dan osteoporosis. Orang usia lanjut menempati proporsi paling besar pasien osteoporosis, yang mayoritas juga menderita CKD. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan fungsi ginjal pada pasien osteoporosis.

Risedronate merupakan senyawa *pyridil* dan *bisphosphonate* generasi ketiga yang efektif untuk terapi osteoporosis. Meskipun tidak direkomendasikan pada pasien dengan bersihan kreatinin <30 mL/menit, data lain menunjukkan bahwa *risedronate* aman untuk pasien dengan penyakit ginjal sedang hingga berat. Miller, dkk. telah melakukan meta-analisis 9 uji klinik yang meliputi 9.996 pasien wanita dengan penurunan fungsi ginjal (plasebo, n=4.500, *risedronate* 5 mg, n=4.496) yang diteliti rata-rata 2 tahun. Semua pasien mempunyai gangguan ginjal (bersihan kreatinin <80 mL/menit). Kejadian tidak diharapkan terkait fungsi ginjal (hematuria, hidronefrosis, gagal ginjal, glomerulitis, nefritis) sama intra dan antar kelompok. Tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa *risedronate* 5 mg setiap hari merupakan terapi yang aman untuk wanita osteoporosis hingga 3 tahun, termasuk pada pasien dengan bersihan kreatinin yang diperkirakan <30 mL/menit.

Suatu studi menganalisis data 3 uji klinik *risedronate* fase III untuk menilai keamanan dan efikasi *risedronate* pada pasien Jepang dengan osteoporosis. Uji klinik tersebut melibatkan 852 subjek yang mendapat *risedronate* (2,5 mg sekali sehari atau 17,5 mg sekali seminggu) dan yang diperkirakan mempunyai eGFR ≥ 30 mL/menit. Subjek dibagi menjadi subkelompok berdasarkan tingkat eGFR: ≥ 90 mL/menit/1,73 m², ≥ 60 mL/menit/1,73 m² s/d <90 mL/menit/1,73 m², ≥ 30 mL/menit/1,73 m² s/d <60 mL/menit/1,73 m². Densitas mineral tulang (BMD) spinal, petanda *turnover* tulang (BTM) dan kejadian yang tidak diharapkan dinilai hingga 48 minggu.

Hasilnya menunjukkan bahwa kejadian yang tidak diharapkan sama antar subkelompok.



Tidak terdapat eksaserbasi gangguan fungsi ginjal yang dikaitkan dengan pemberian *risedronate* pada subjek dengan eGFR di atas 30 mL/menit/1,73 m². Pemberian *risedronate* menyebabkan peningkatan BMD tulang lumbal secara bermakna dan penghambatan BTM secara bermakna pada 3 kelompok. Dari hasil studi tersebut disimpulkan bahwa terapi *risedronate* menunjukkan efek klinis yang sama pada pasien osteoporosis dengan CKD dibandingkan tanpa CKD. (EKM)

Referensi :

1. Shigematsu T, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: Post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. BMC Nephrol. 2017;18:66.
2. Durham S, Miller R, Davis C, Shepler BM. Bisphosphonate nephrotoxicity risks and use in CKD patients. US Pharm. 2010;35(5)..

Manfaat Asam Askorbat pada Pasien Hipertensi dan Penyakit Ginjal Kronik

Risiko penyakit kardiovaskular (PKV) secara signifikan meningkat pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK), mayoritas pasien meninggal karena penyebab jantung dan pembuluh darah sebelum memerlukan terapi pengganti ginjal. Beberapa literatur menduga adanya faktor-faktor risiko non-konvensional yang spesifik untuk PGK, meliputi hiperfosfatemia, anemia, dan inflamasi. Stres oksidatif merupakan faktor risiko lain yang dicirikan dengan berlebihnya *reactive oxygen species* (ROS) dan oksidan-oksidan lain yang merusak biologi vaskular. Selain itu, konsentrasi *nitric oxide synthase* (NOS) inhibitor *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) plasma meningkat pada PGK yang mengakibatkan peningkatan produksi ROS melalui *uncoupling* ROS endothelial.

Gillis K, *et al*, melakukan studi yang mempelajari mekanisme disfungsi vaskular pada PGK dan menguji hipotesis bahwa pemberian antioksidan memperbaiki stres oksidatif dan disfungsi endotel. Pada studi ini asam askorbat dibandingkan dengan *saline* intravena; parameter yang diukur: *biomarkers* stres oksidatif, *pulsed-wave velocity*, dan *flow-mediated dilatation* (FMD) brakial.

Ditemukan bahwa asam askorbat serum secara signifikan lebih rendah pada pasien PGK. Pada kedua kelompok (hipertensi dan PGK), asam askorbat secara bermakna meningkatkan potensi antioksidan total dan superoksida. ADMA berkurang secara signifikan dengan asam askorbat pada kelompok PGK. Meskipun tidak dijumpai efek terhadap FMD, tekanan darah sentral dan indeks augmentasi berkurang signifikan pada kedua kelompok. (JCH)

Referensi :

1. Gillis K, Stevens KK, Bell E, Patel RK, Jardine AG, Morris STW, et al. Ascorbic acid lowers central blood pressure and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. Clinical Kidney Journal [Internet]. 2018:1–8. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfx158/4840701>
2. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2008;295:849–68.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296–305.

Kemoradioterapi *Cisplatin* pada Pasien Kanker Serviks Sel Skuamosa Stadium IIIB

Kanker serviks termasuk salah satu kanker yang sering dijumpai dan penyebab kematian utama karena kanker pada wanita. Terapi kanker serviks sampai dengan tahun 1999 adalah radioterapi saja dan *survival* dicapai sekitar 30-40% pada 5 tahun. Rekomendasi penggunaan kemoterapi bersama radioterapi konkuren adalah berdasarkan hasil 5 uji klinik acak yang menunjukkan manfaat *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) dengan kemoterapi dan radioterapi konkuren.

Dengan tujuan mengetahui manfaat kemoradioterapi konkuren pada kanker serviks sel skuamosa stadium IIIB, uji klinik fase III secara acak dilakukan oleh peneliti di *Tata Memorial Hospital*, Mumbai, India. Pasien mendapat: radioterapi saja (eksternal, 50 Gy dalam 25 fraksi selama 5 minggu dan brakiterapi) (RT) atau kemoradioterapi konkuren (*cisplatin* 40 mg/m² setiap minggu dan radioterapi) (CT-RT). Hasil yang didapat tampak pada tabel (n= 850)

Simpulan uji klinik ini adalah kemoradioterapi menggunakan *cisplatin* setiap minggu menghasilkan DFS dan OS lebih baik secara bermakna dibandingkan radioterapi saja pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIIB. (HLI)

Referensi :

1. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018 doi:10.1001/jamaoncol.2017.5179.
2. Todo Y, Watari H. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: Background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups. Chin J Cancer Res. 2016;28(2):221-7.

Tabel. Perbandingan hasil terapi

Parameter	RT	CT-RT	Nilai p
Rekurensi pada median <i>follow up</i> 88 bulan	252	222	
Kematian pada median <i>follow up</i> 88 bulan	243	213	
5-year DFS (%)	43,8	52,3	0,03
5-year OS (%)	46	54	0,04